



STŘEDOŠKOLSKÁ ODBORNÁ ČINNOST

Nález na MR spektroskopii zdravého mozku jako východisko pro diagnostiku nádorů

AUTOR Terezie Jančálková
ŠKOLA Gymnázium Matyáše Lercha, Brno
KRAJ Jihomoravský
OBOR 6. Zdravotnictví



STŘEDOŠKOLSKÁ ODBORNÁ ČINNOST

NÁLEZ NA MR SPEKTROSKOPII ZDRAVÉHO MOZKU JAKO VÝCHODISKO PRO DIAGNOSTIKU NÁDORŮ

FINDING ON MR SPECTROSCOPY IN HEALTHY BRAIN AS A BASIS FOR TUMOR DIAGNOSIS

AUTOR Terezie Jančálková
ŠKOLA Gymnázium Matyáše Lercha, Brno
KRAJ Jihomoravský
ŠKOLITEL doc. MUDr. Radim Jančálek, Ph.D.
OBOR 6. Zdravotnictví

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem svou práci na téma Nález na MR spektroskopii zdravého mozku jako východisko pro diagnostiku nádorů vypracovala samostatně pod vedením doc. MUDr. Radima Jančálka, Ph.D. a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Dále prohlašuji, že tištěná i elektronická verze práce SOČ jsou shodné a nemám závažný důvod proti zpřístupňování této práce v souladu se zákonem č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a změně některých zákonů (autorský zákon) v platném znění.

V Brně dne 5. 1. 2017

Podpis:



**FAKULTNÍ NEMOCNICE U SV.
ANNY V BRNĚ**
Neurochirurgická klinika



Jihomoravský kraj



Poděkování

Velké poděkování patří mému školiteli panu doc. MUDr. Radimu Jančálkovi, Ph.D. za jeho odborné vedení při tvorbě práce, poskytnutí materiálů, ochotu a trpělivost při konzultacích.

Tato práce byla provedena za finanční podpory Jihomoravského kraje.

Anotace

Cílem mé práce bylo vyhodnotit výsledky MR spektroskopie u zdravých lidských dobrovolníků a zjistit koncentraci N-acetylaspartátu (NAA), cholinu (Cho), kreatinu (Cr), myo-inositolu (mIn), laktátu (Lac) a lipidů (Lip) v mozku. Z naměřených hodnot jsem měla stanovit rozmezí fyziologických hodnot jako východisko pro vyšetření pacientů s neurologickým onemocněním. Mým dalším úkolem bylo porovnat shodu naměřených výsledků mezi přístroji Siemens MAGNETOM Symphony 1.5 T a GE Discovery MR750 3.0 T.

V souladu s cílem mé práce jsem úspěšně stanovila referenční rozmezí pro všechny sledované metabolity, včetně metabolických poměrů NAA/Cr, Cho/Cr, Cho/NAA a Lip+Lac/Cr. Zjistila jsem, že kromě NAA a lipidů jsou hodnoty mezi oběma přístroji významně odlišné, což platilo také pro všechny metabolické poměry. Tento fakt odráží složitost metody MR spektroskopie a vysoké citlivosti na rušivé vlivy. Lze shrnout, že MR spektroskopie je užitečná metoda, která vyžaduje stanovení vlastního referenčního rozmezí u konkrétního přístroje, abychom dosahovali co nejpřesnějších diagnostických závěrů.

Klíčová slova

Magnetická rezonanční spektroskopie; mozek; nádor; metabolity; referenční rozmezí

Annotation

The aim of my project was to evaluate the results of MR spectroscopy in healthy human volunteers and detection of concentration of N-acetylaspartate (NAA), choline (Cho), creatine (Cr), myo-inositol (MIN), lactate (Lac) and lipids (Lip) in the brain. From the measured values, I had to determine the range of physiological values as the solution for the examination of patients with neurological diseases. My next task was to compare the conformity measured results between devices Siemens MAGNETOM Symphony 1.5 T and GE Discovery MR750 3.0 T.

In accordance with the objective of my project I successfully determined reference ranges for all monitored metabolites, including metabolic ratios of NAA/Cr, Cho/Cr, Cho/NAA and Lip-Lac/Cr. I found that except for NAA and lipids values between the two devices is significantly different, which was also valid for all metabolic ratios. This fact reflects the complexity of the method MR spectroscopy and high sensitivity to disturbances. We can summarize that MR spectroscopy is a useful method, which requires the determination of own reference range for a device, to achieve the most exact diagnostic conclusions.

Keywords

Magnetic resonance spectroscopy; brain; tumor; metabolites; reference range

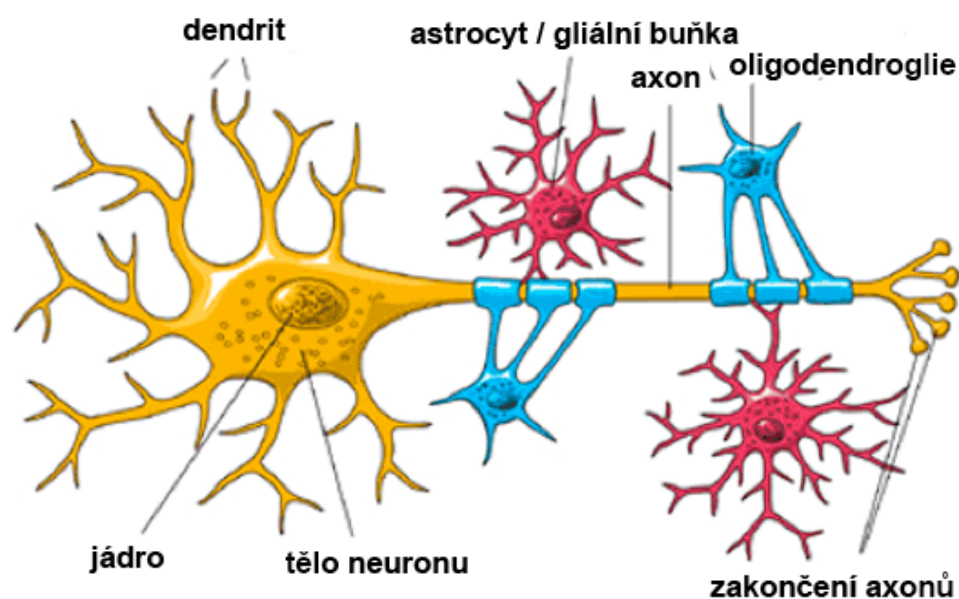
Obsah

1. ÚVOD	7
1.1 LIDSKÝ MOZEK	7
1.2 MAGNETICKÁ REZONANCE	9
1.2.1 Co je to magnetická rezonance?.....	9
1.2.2 Fyzikální princip magnetické rezonance	10
1.3 MR SPEKTROSKOPIE	12
1.3.1 Obecně co je to MR spektroskopie?.....	12
1.3.2 Výsledek MR spektroskopie	13
1.3.3 Techniky měření MR spektroskopie	14
1.4 METABOLITY	16
1.4.1 Obecně o metabolitech	16
1.4.2 Které metabolity jsou zásadní u mozkových nádorů a proč se určují?	16
1.4.3 N-acetylaspartát.....	17
1.4.4 Cholin	17
1.4.5 Kreatin	18
1.4.6 Mio-inositol	18
1.4.7 Lipidy a laktáty.....	18
1.5 NÁDORY	19
1.5.1 Co je to nádor a čím se vyznačuje?	19
2. CÍLE	20
3. METODIKA	21
4. VÝSLEDKY	23
5. DISKUSE	29
6. ZÁVĚR	33
7. LITERATURA	34
8. PŘÍLOHY	35

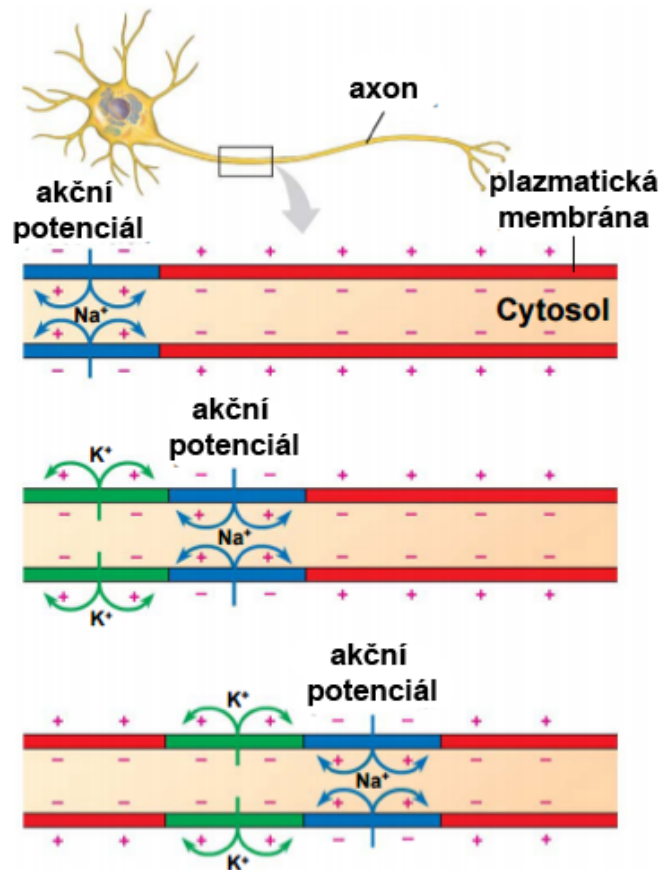
1. Úvod

1.1 Lidský mozek

Lidský mozek představuje nejsložitější orgán v lidském těle. Jeho funkce je úzce spjata s neurony (Obrázek 1), kteří představují základní funkční jednotku nervové soustavy. Funkce neuronů je spjata s pojmem *akční potenciál*, tedy šířící se změny klidového potenciálu buněčné membrány neuronu a jeho výběžků. Fyziologickým podkladem akčního potenciálu je velmi malá změna iontového složení uvnitř a zevně od neuronu/axonu vedoucí ke změně polarity buněčné membrány neuronu. Pro správnou funkci nervové soustavy je tak zcela zásadní udržování stálého vnitřního prostředí, tzv. homeostázy. Na udržování homeostázy nervového systému se významně podílí gliální buňky, tedy podpůrné buňky, jejichž další důležitou úlohou je podíl na výživě neuronů. Celý systém buněčné skladby a potřeba vysoké stálosti vnitřního prostředí tak odráží složitost nervového systému.



Obrázek 1, Stavba nervové buňky – neuronu (převzato z <https://beyondthedish.wordpress.com/2013/11/22/how-neural-stem-cells-become-neurons-and-glia/>)



Obrázek 2. Schematické znázornění změn iontového složení uvnitř a zevně od axonů, tvořící podklad akčního potenciálu (převzato z <http://www.anselm.edu/homepage/jpitocch/genbio/nervousnot.html>)

Onemocnění mozku vede ke kvantitativním nebo kvalitativním změnám ve složení jeho vnitřního prostředí. Kvantitativní změna znamená, že dochází ke změně koncentrace u látky běžně se v dané tkáni vyskytující. Zatímco u kvalitativních změn pozorujeme přítomnost látky, která se v dané tkáni za běžné situace nevyskytuje. Diagnostická metoda, která by byla schopna *in vivo*, tedy na živém organismu, analyzovat vnitřní prostředí sledovaných tkání, může být s výhodou využita k diagnostice různých chorobných stavů. Takovýto potenciál přináší protonová magnetická rezonanční spektroskopie (^1H MR spektroskopie, MRS).

1.2 Magnetická rezonance

1.2.1 Co je to magnetická rezonance?

Magnetická rezonance (MR; Obrázek 3) je zobrazovací metoda, jejíž historie začala s rozvojem technických věd. Fyzikální fenomén zvaný nukleární magnetická rezonance (NMR), je v literatuře popisován od roku 1940. Zpočátku se objevovaly aplikace zejména v chemii s využitím MR spektroskopie (MRS). Využití NMR pro zobrazení, a tedy potenciální využití v klinické medicíně, se objevuje až po roce 1970. Z důvodu lepšího přijetí metody laickou veřejností bylo z názvu následně vypuštěno slovo nukleární (či jaderná), aby se zabránilo milné interpretaci, že se jedná o metodu založenou na radiačním záření. Obecně se tak ujal název magnetická rezonance.



Obrázek 3. Přístroj magnetické rezonance (převzato z <http://21stoleti.cz/2004/04/21/jak-naskenovat-cloveka/>)

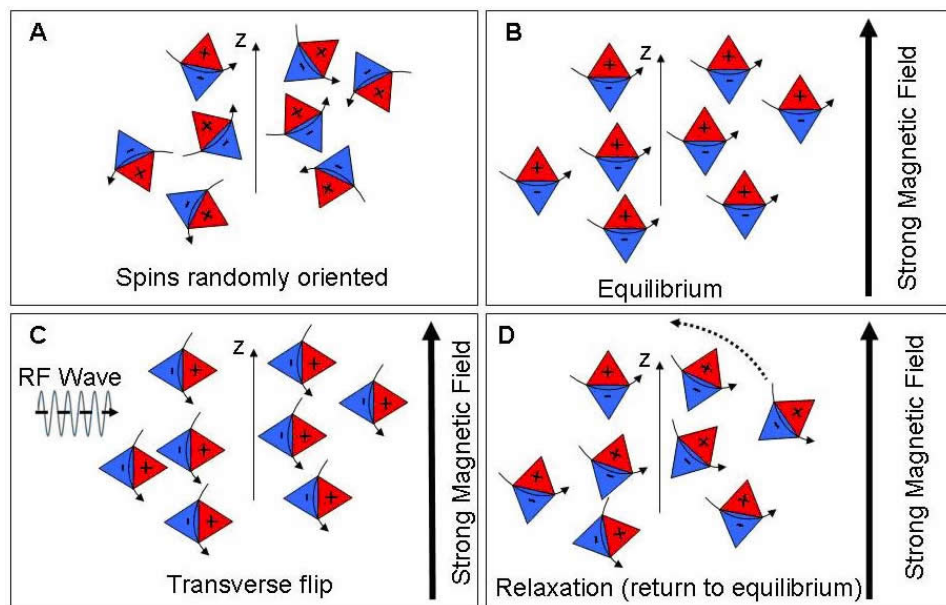
1.2.2 Fyzikální princip magnetické rezonance

Magnetická rezonance využívá specifických fyzikálních vlastností atomových jader v silném magnetickém poli za současného působení elektromagnetického vlnění s vysokou frekvencí. Atomové jádro se skládá z neutronů a protonů (souhrnně označovaných jako nukleony), které neustále rotují kolem své vlastní osy v pohybu nazývaném spin. Protony jsou kladně nabitě částice. Každá pohybující se nabitá částice vytváří magnetické pole a vykazuje tak magnetický moment. Magnetický moment jádra je vektorová fyzikální veličina, která popisuje, jaké má jádro magnetické vlastnosti. Jádro se tak v podstatě chová jako miniaturní magnet se severním a jižním magnetickým pólem. Jádra s lichým nukleonovým číslem mají vždy jeden nepárový nukleon, který zajišťuje, že si jádro zachovává magnetický moment. Typickým zástupcem je atom vodíku (H). Jeho zastoupení v živé tkáni a jeho relativně silný magnetický moment z něj činí objekt ideální pro magnetickou rezonanci, protože lidské tělo tvoří z 60 % voda. Další atomy, které by mohly být při této metodě využívány, jsou např. C, F, Na, P, ale v praxi se nevyužívají.

Za normálních okolností je orientace rotačních os jednotlivých protonů ve tkáních zcela nahodilá. Tkáň se tedy navenek chová nemagneticky. Vystavíme-li však zkoumanou tkáň vlivu silného magnetického pole, uspořádají se všechny protony svými rotačními osami rovnoběžně se siločarami vnějšího magnetického pole. Část z nich se ustaví do polohy paralelní (souhlasné), část antiparalelně (opačně). Paralelních protonů je vždy více než polovina a tkáň tak začíná vykazovat magnetický moment, tj. chová se magneticky. Jelikož mají jednotlivé tkáně různou biochemickou strukturu, projevují se navenek různě velkými magnetickými momenty a dávají nám tak zásadní informaci o svém složení.

Abychom mohli magnetický moment zjistit a změřit, vyšleme do tkáně elektromagnetický impuls, neboli vlnění, které je nositelem energie. Zvolíme takovou frekvenci elektromagnetického vlnění, která je totožná s frekvencí precesního pohybu protonů. Precesní pohyb protonů je rotační pohyb, kdy rotující proton sám ještě krouží kolem pomyslné osy, kterou můžeme ztotožnit se siločarou magnetického pole zevního magnetu. Vlastní rotační osa protonu tak vykonává ještě pohyb po plášti kužele. Názorným příkladem je dětská hračka tzv. káča, která kromě toho, že se otáčí kolem své osy, naklání se rovněž soustavně a plynule na všechny své strany, aniž by se převrhla. Jsou-li obě frekvence, tj. frekvence elektromagnetického vlnění a frekvence precesního pohybu protonů totožné, jsou

protony schopné absorbovat energii elektromagnetického vlnění a tento jev se nazývá rezonance. Frekvence, které se používají u MR, odpovídají zhruba rádiovým vlnám v rozsahu krátkých až velmi krátkých vln. Jakmile přestane radiofrekvenční impulz působit, mají atomová jádra přirozenou tendenci vrátit se do rovnovážného stavu. Jejich magnetický moment je pak opět orientován rovnoběžně se stále působícím silným magnetickým polem MR přístroje. Při tomto návratu dochází k vyzáření energie pohlcené atomem za současného působení radiofrekvenčního impulzu. Tato energie je pak zachycována velmi citlivými detektory MR přístroje, přijímacími cívkami. Rychlost návratu do rovnovážného stavu a množství vyzáření energie je charakteristické pro každý daný atom. Na základě analýzy změřených údajů pak dokáže vysoce výkonný počítač pomocí složité matematické procedury složit výsledný obrázek vyšetřované oblasti.



Obrázek 4. Schématické znázornění změny spinu při vyšetření magnetickou rezonancí (převzato z <https://primatologie.revues.org>): RS – rovnovážný stav; RF – radiofrekvenční; MP – magnetické pole

1.3 MR spektroskopie

1.3.1 Obecně co je to MR spektroskopie?

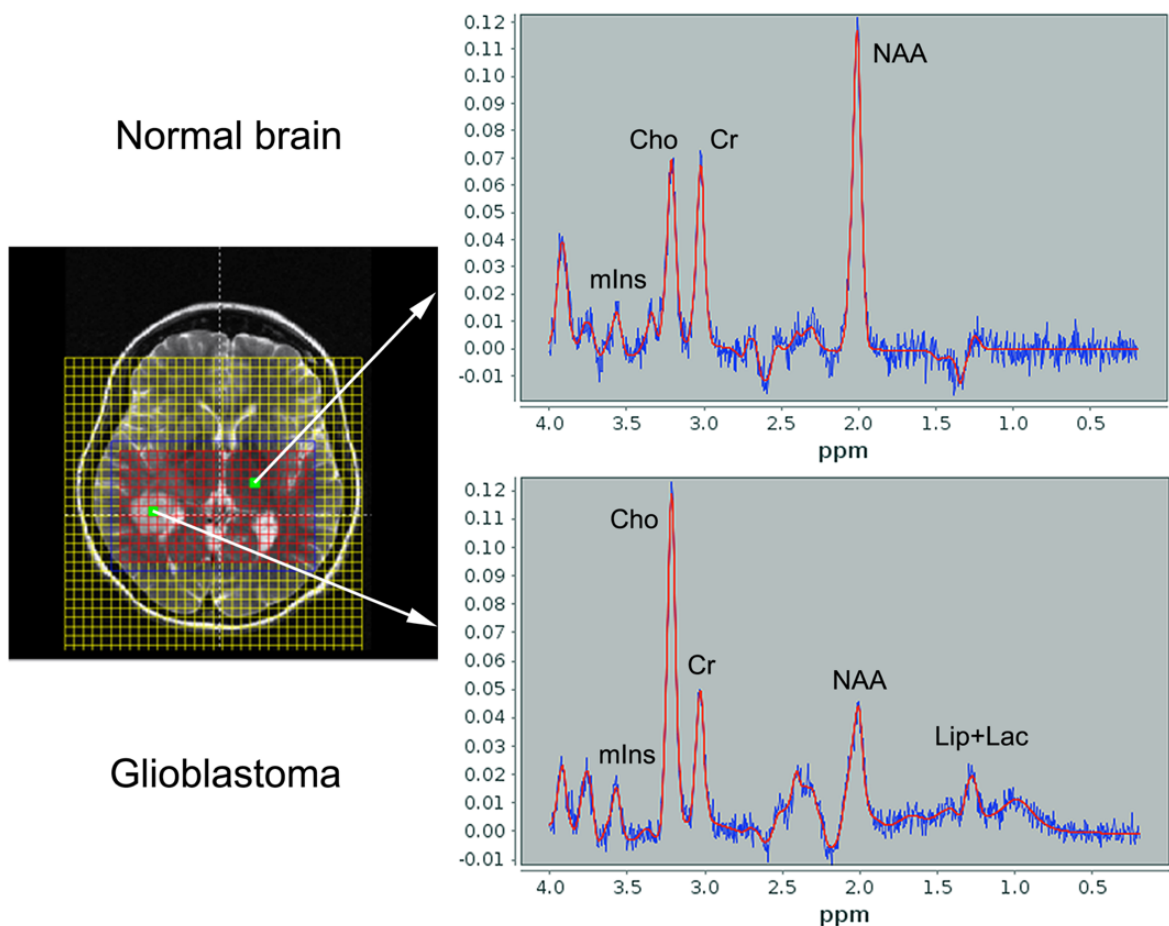
Na základě popsaného fyzikálního principu zobrazuje magnetická rezonance nejenom strukturu vyšetřované oblasti, ale umožňuje stanovit také její chemické složení metodou MR spektroskopie. Koneckonců k tomuto byla magnetická rezonance původně používána v technických vědách. Princip MR spektroskopie je založen na detekci látek pomocí měření spekter jader specifických izotopů jako je ^1H , ^{13}C nebo ^{31}P . V medicíně je MR spektroskopické vyšetření založeno na měření signálu vysílaného protonem v atomech vodíků (^1H). Důvodem, proč se používá právě vodík, je jeho vysoká magnetická citlivost a přítomnost ve všech tkáních lidského těla.

V klinické praxi není použití MR spektroskopie tak rozsáhlé jako uplatnění MR zobrazování. Je to především kvůli nízké citlivosti měření. Důvodem je malá koncentrace měřených metabolitů v pozorované tkáni, vyšší časová náročnost a obtíže s vyhodnocováním spekter. V současné době však již většina výrobců vybavuje MR tomografy nástroji pro automatické získávání a zpracování spekter ze studované oblasti, což její používání výrazně zjednodušuje. To přispívá k postupnému uplatňování metody MR spektroskopie jako součásti komplexního vyšetření s ostatními MR postupy. Typickým příkladem je použití MR spektroskopie při vyšetřování nádorů.

Mozek je velmi komplikovaný orgán, jehož funkce je spjata s velmi stálým složením vnitřního prostředí. Každé onemocnění vede k malým změnám vnitřního prostředí organismu, a tedy i mozku. MR spektroskopii lze tedy úspěšně použít ke sledování změn ve složení tkání, tedy i ke sledování zastoupení jednotlivých metabolitů v mozku. Onemocnění může vést obecně ke kvantitativním nebo kvalitativním změnám metabolitů, případně obojímu. Kvantitativní změny metabolitů znamenají, že dochází ke změně, snížení nebo zvýšení, koncentrace metabolitů, které se ve tkáni přirozeně vyskytují. Například pokles koncentrace kreatininu. Naopak kvalitativní změny metabolitů značí přítomnost metabolitů, které se za běžných okolností v dané tkáni nevyskytují.

1.3.2 Výsledek MR spektroskopie

Výstupem MR spektroskopie je tzv. *spektrum*, tedy křivka závislosti intenzity detekovaného signálu na její frekvenci. Jednotlivé vrcholy na křivce pak odpovídají konkrétním sloučeninám, jejichž koncentrace je dána plochou pod křivkou. Polohu konkrétního metabolitu na spektroskopické křivce vyjadřujeme v jednotkách na “ppm” (parts per million). Hodnota udává relativní polohu daného metabolitu vůči poloze signálu známého standardu (tetramethylsilan) v poloze 0 ppm. Na základě složité matematické analýzy tak dokáže počítač z výsledků magnetické rezonance určit koncentraci sloučenin. Tato schopnost ale není zcela dokonalá. To, jaké sloučeniny dokáže přístroj detekovat, záleží na kvalitě magnetické rezonance (síle magnetického pole) a koncentraci dané sloučeniny. Čím silnější magnetické pole MR přístroj má, tím je schopen detekovat sloučeniny o nižší koncentraci.

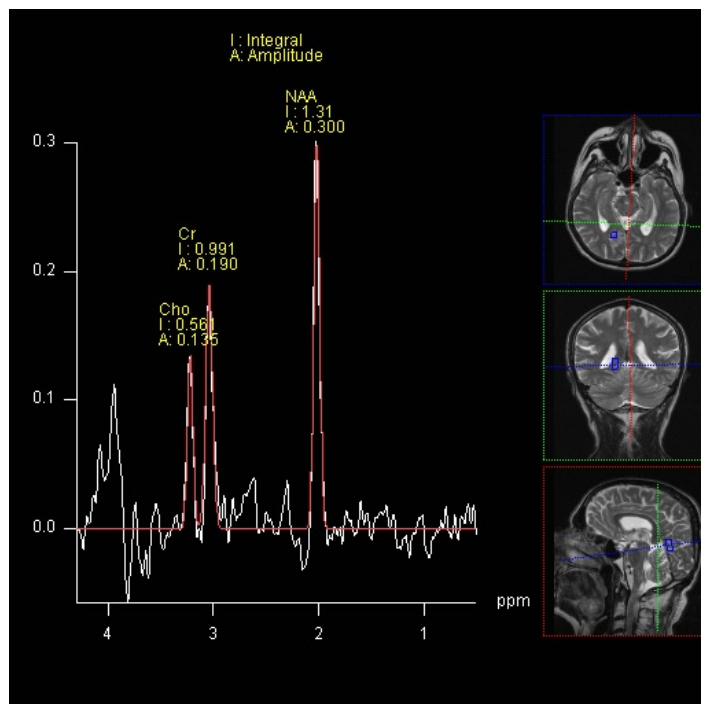


Obrázek 5. Ukázka spektra zpracovaného MR přístrojem (převzato z Bulík at al, 2013).

1.3.3 Techniky měření MR spektroskopie

Vyšetření MR spektroskopii lze provést dvěma základními technikami: vyšetřováním jedné konkrétní sledované oblasti (Single Voxel Spectroscopy, SVS) nebo spektroskopickým zobrazováním (Chemical Shift Imaging, CSI).

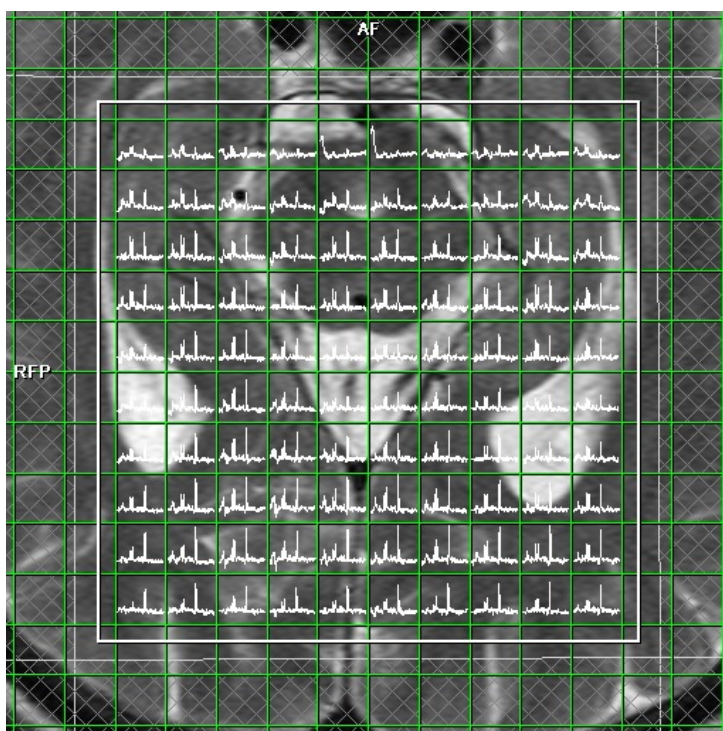
Při SVS je vyšetřována jedna oblast (voxel) jako jeden celek. Velikost vyšetřovaného voxelu závisí na velikosti patologie a technických možnostech zařízení, nejčastěji se však pohybuje v rozmezí 3–10 cm³. Čím menší objem vyšetřované oblasti, tím méně signálu z ní přichází a tím se snižuje poměr signál / šum (SNR). Čím menší oblast vyšetření, tím tedy horší výsledky MR přístroj dává. Na druhou stranu, čím vyšší “síla” MR přístroje, tím je schopný lépe detekovat i slabší signál. Proto se dnes s výhodou využívá přechod z 1.5 T MR přístroje na 3.0 T MR přístroje, které dávají kvalitnější výsledky při MR spektroskopii.



Obrázek 6. Ukázka výsledku jedno-voxelové spektroskopie

Druhá zmíněná metoda, spektroskopické zobrazování, měří spektra z několika voxelů najednou. Výsledkem je pak spektroskopická mapa, tedy vyšetřovaná oblast rozdělena na stejně velké čtvercové podoblasti, kde je koncentrace vybraného metabolitu znázorněna na stupnici barevné škály. To vizuálně usnadňuje interpretaci dat a podává

informace o prostorovém rozložení metabolitů a změnách v jejich koncentracích. Metody CSI se využívá například při lokalizaci a rozsahu lézí ve tkáních, což je u nádorů mozku velmi důležité pro plánování chirurgických či radiačních výkonů. Také při této metodě vyšetření je kvalita spektra významně ovlivněna typem a nastavením přístroje. Při stanovení diagnózy je tak nutné pracovat s chybami v určení koncentrací jednotlivých metabolitů, což znesnadňuje interpretaci výsledků. Tomuto omezení lze předejít stanovením “normálních” hodnot běžných pro zdravé jedince pro každý konkrétní MR přístroj a nastavení základních parametrů. Další možností, jak se vyrovnat s jistou mírou nepřesnosti absolutních koncentrací sledovaných metabolitů, je využití poměru (podílu) dvou metabolitů. Jelikož se koncentrace obou metabolitů odečítá z jedné spektroskopické křivky, jsou jejich absolutní hodnoty zatíženy stejnou chybou. Poměrem dvou metabolitů se stejnou chybou tak matematicky pokrátíme i tyto chyby a získaný relativní výsledek je z matematického hlediska od chyby oprostěn. Z tohoto důvodu je zavádění poměrů metabolických poměrů do klinické praxe výhodné. Dané onemocnění je pak charakterizováno změnou relativní koncentrace sledovaného metabolitu vyjádřeného metabolickým poměrem, například NAA/Cr, Cho/Cr a Cho/NAA.



Obrázek 7. Ukázka výsledných spekter u spektroskopického mapování

1.4 Metabolity

1.4.1 Obecně o metabolitech

Metabolit je produkt látkové přeměny neboli metabolismu. Metabolity jsou obvykle malé molekuly, které se dělí na primární a sekundární. Primární metabolity se přímo účastní růstu, vývoje a reprodukce. Sekundární metabolity jsou organické látky vznikající v těle organismu, které nejsou přímo zahrnuté do procesu růstu, vývoje nebo rozmnožování. Na rozdíl od primárních metabolitů, nedostatek těchto látek nezpůsobuje okamžitou smrt, ale v dlouhodobém časovém rozmezí snižuje odolnost organismu, anebo nemá žádný efekt. Tyto látky totiž slouží např. jako ochrana proti predátorům, parazitům a nemocem nebo pro větší úspěšnost při rozmnožování. V rámci nervové soustavy vypovídají metabolity o neuronální aktivitě, membránových pochodech, energetickém metabolismu anebo procesech vedoucích k onemocnění mozkové tkáně.

1.4.2 Které metabolity jsou zásadní u mozkových nádorů a proč se určují?

Lidský mozek je složitá struktura, skládající se z velkého množství různých metabolitů, ale pouze část z nich může být zaznamenána při běžném vyšetření MR spektroskopii. Obvykle není možné u některých metabolitů spolehlivě určit jejich velmi malou koncentraci nebo je pro jejich odhalení potřeba velmi výkonný MR přístroj se speciálním nastavením. Ke klinickému využití v medicíně je také důležité znát, jaký je význam daného metabolitu pro zdraví nebo nemoc člověka. Ve výsledku je tedy jen několik metabolitů mozku, které lze při běžném vyšetření detekovat v měřitelných koncentracích a u kterých je známý i jejich klinický význam. Zaměříme-li se na problematiku nádorů mozku, patří mezi základní metabolity sledované MR spektroskopii N-acetylaspartát (NAA), cholin (Cho), kreatin (Cr), myo-inositol (mIn), laktát (Lac) a lipidy (Lip).

1.4.3 N-acetylaspartát

N-acetylaspartát (NAA) je derivát kyseliny asparagové, která je tvořena v mitochondriích neuronů a dále je dopravována do neuronové cytoplazmy a podél axonů. Jedná se o jeden z nejvíce koncentrovaných metabolitů v CNS, který se podílí na vícero úlohách. NAA se například podílí na usnadnění energetického metabolismu v neuronálních mitochondriích a je zdrojem kyseliny octové pro mastné kyseliny. Je tedy pokládán za marker denzity a viability, jinak řečeno za ukazatel počtu a funkčního stavu neuronů. Na MR spektru se NAA zobrazuje jako vysoký vrchol křivky při 2.0 ppm.

Pokud koncentrace NAA klesá, jedná se o známku zániku neuronů. Jako příkladem může být cévní mozková příhoda při nedokrvení mozku. Hlavní příznaky pak jsou dány právě zánikem neuronů citlivých na nedostatek kyslíku. Ke snižování koncentrace NAA dochází také u primárních nádorů mozku, kde rychle se dělící populace nádorových buněk "naředí" populaci neuronů. To se projeví snížením koncentrace NAA v mozkové tkáni. NAA je také užitečný marker pro odlišení primárních nádorů mozku od metastáz, které nejsou nervového původu a neobsahují tak neurony, a tedy žádný NAA.

1.4.4 Cholin

Cholin (Cho) je klíčovou součástí chemické látky acetylcholinu, sloučeniny, která má nezastupitelné místo v činnosti nervového systému a svalů. Dostatečný přívod cholinu zlepšuje paměťové funkce, podporuje schopnost soustředění a koncentrace. Upokojuje spánek, omezuje podrážděnost, náladovost a zlepšuje odolnost před stresem. Cholin je ale také látka důležitá pro syntézu fosfolipidů, což jsou základní stavební kameny buněčných membrán. Cholin je tak považován za metabolický marker hustoty a integrity buněčných membrán. Onemocnění, u nichž dochází k rychlému dělení buněk, tedy syntéze buněčných membrán, je charakterizováno vysokou koncentrací Cho. Signál Cho je tedy jeden z nejdůležitějších například pro vyšetřování gliomů (primárních nádorů mozku), pro které je charakteristické rychlé dělení nádorových buněk. Na MR spektru se Cho nachází v oblasti spektrálního vrcholu na poloze 3.2 ppm.

1.4.5 Kreatin

Kreatin (Cr) se nazývá marker energetického metabolismu. Jedná se o dusíkatou organickou kyselinu, která je tvořena z aminokyselin v ledvinách a játrech. Potom je krví roznášena do orgánů s vysokými nároky na energii, jako například srdeční sval nebo mozek. Cr není primární metabolit nitrolebí, proto může být jeho koncentrace v mozku ovlivněna například důsledkem některých systémových onemocnění. Vzhledem k vysokým energetickým nárokům mozku je prioritní potřeba udržet koncentraci Cr relativně konstantní. Často se tak používá jako metabolit vhodný k porovnávání v in vivo MRS, například pro výpočet poměrů metabolitů, jako je Cho/Cr, NAA/Cr nebo mIn/Cr. V MR spektru se Cr zobrazuje jako vysoký vrchol v poloze 3.0 ppm.

1.4.6 Mio-inositol

Myo-inositol (mIn) je jednoduchý cukr, který může být popsán jako marker astrocytů, tedy gliových buněk mozku. Myo-inositol je totiž syntetizován v astrocytech, kde se podílí na jejich osmoregulaci (zabezpečení stálého složení vnitřního prostředí organismu úpravou obsahu vody a solí). Je pravděpodobné, že tím mIn přispívá k udržení objemu mozku. Při MRS je mIn detekován na spektrální křivce jako menší vrchol v poloze 3.5 ppm.

1.4.7 Lipidy a laktáty

Laktát (Lac) a lipidy (Lip) jsou nazývány souhrnně markery anaerobního metabolismu, tedy “rezervního” metabolismu tkání při nedostatku kyslíku. Lac je markerem anaerobní glykolýzy a ve zdravé mozkové tkáni za přítomnosti kyslíku se prakticky nevyskytuje, tedy není v detekovatelném množství. Jeho hodnota narůstá na měřitelné hladiny při nedostatku kyslíku, kdy se na MR spektroskopické křivce objevuje vrchol v pozici 1.31 ppm. Pokud je nedostatek kyslíku závažný, nestačí na zásobení mozku ani náhradní anaerobní metabolismus a tkáň tak odumírá. Tento děj je charakterizován nárůstem koncentrace lipidů, které vznikají z rozkládající se mozkové tkáně včetně myelinových obalů. Na spektru se lipidy nacházejí v oblasti mezi 0.9 a 1.5 ppm.

1.5 Nádory

1.5.1 Co je to nádor a čím se vyznačuje:

Onemocnění, které se typicky vyznačuje změnami metabolitů v mozkové tkáni, jsou nádory. Primární nádory mozku mají širokou škálu různých histologických subtypů a jejich výskyt v posledních letech roste. V roce 2010 bylo v USA diagnostikováno více než 22 tisíc nových případů a tyto nádory způsobily více než 13 tisíc úmrtí. Podle současné literatury představují gliomy přibližně 77 % primárních maligních mozkových nádorů. Primární nádory mozku jsou charakterizovány rychlým růstem gliálních buněk, který zaostává za cévním zásobením. Typicky tak u gliálních nádorů nacházíme výrazné zvýšení koncentrace Cho, který odráží rychlou syntézu buněčných membrán. Zvyšující se počet nádorových buněk začíná strádat po přísunu živin, jako je kyslík, a proto se metabolismus nádorové tkáně mozku mění do určité míry z metabolismu aerobního (závislého na kyslíku) na anaerobní (využívá k získání energie ketolátky). Výsledkem je hromadění kyselých metabolitů (laktát), kteří se běžně ve zdravé mozkové tkáni nevyskytují v měřitelných koncentracích. Pokračující růst nádoru vede v jeho centru k absolutnímu nedostatku kyslíku, což způsobuje odumírání buněk s jejich rozpadem. Na MR spektroskopii je tento obraz charakterizován zvyšující koncentrací lipidů, které vznikají rozpadem buněčných membrán.

Abychom mohli využít změny koncentrace metabolitů mozku v diagnostice nádorů, musíme znát jejich normální koncentrace u zdravých jedinců. Vzhledem ke komplikovanosti metody MR spektroskopie, její citlivosti na typu a nastavení MR přístroje je navíc nutné také ověřit normální koncentraci těchto metabolitů u daného přístroje.

2. Cíle

Cílem předkládané práce je:

1. stanovit normální koncentrace metabolitů, konkrétně N-acetylaspartátu, cholinu, kreatinu, myo-inositolu, laktátu a lipidů, v normální mozkové tkáni u zdravých jedinců na MR přístrojích rutinně používaných ve Fakultní nemocnici u sv. Anny v Brně k vyšetření MR spektroskopii (Siemens MAGNETOM Symphony 1.5 T; GE Discovery MR750 3.0 T)
2. porovnat absolutní koncentrace N-acetylaspartátu, cholinu, kreatinu, myo-inositolu, laktátu a lipidů mezi oběma přístroji, tj. mezi přístrojem Siemens MAGNETOM Symphony 1.5 T a přístrojem GE Discovery MR750 3.0 T
3. ověřit, zda vyjádření koncentrace sledovaných metabolitů ve formě metabolických poměrů umožňuje lepší srovnání výsledků MR spektroskopie mezi oběma přístroji, tj. mezi přístrojem Siemens MAGNETOM Symphony 1.5 T a přístrojem GE Discovery MR750 3.0 T

3. Metodika

Předkládaná práce vychází z nálezů u zdravých dospělých dobrovolníků, kteří podstoupili vyšetření MR spektroskopií ve Fakultní nemocnici u sv. Anny v Brně od ledna 2015 do listopadu 2016. Celkem 20 dobrovolníků bylo rozděleno do dvou skupin. První skupina dobrovolníků (skupina 1; $n = 10$) podstoupila vyšetření MR spektroskopií na přístroji Siemens MAGNETOM Symphony 1.5 T (nastavení přístroje – PRESS sekvence, TR/TE 1800/144 ms, 16-cm FOV, 15-mm šíře vrstvy, velikost voxelu 10 x 10 x 15 mm). Druhá polovina dobrovolníků (skupina 2; $n = 10$) byla vyšetřena přístrojem GE Discovery MR750 3.0 T se stejným nastavením parametrů. Výsledky MR spektroskopických vyšetření byly zpracovány nemocničním technikem na PC se softwarem LCModel verze 6.3.

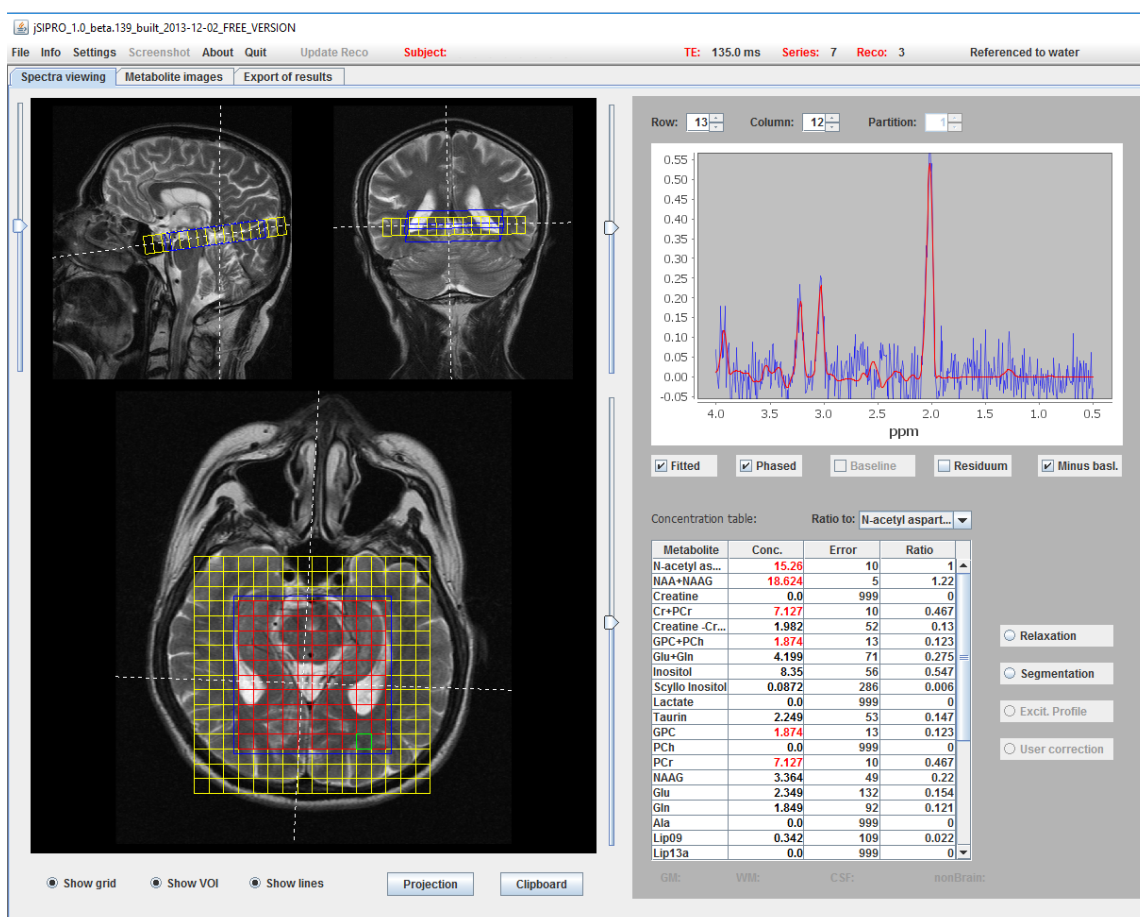
Mým úkolem bylo odečíst anonymizovaná data u obou skupin vyšetřených dobrovolníků s využitím softwaru OsiriX MR verze 8.0.2 a jSIPRO 1.0_beta. U každého pacienta jsem v rámci celé vyšetřené oblasti mozku stanovila 10 voxelů, u kterých byla chyba provedeného vyšetření pod 15 na škále 0 až 999. Tato hraniční hodnota chyby označující věrohodné výsledky MR spektroskopie je běžně používána v odborné literatuře. U každého voxelu jsem následně zaznamenala hodnotu koncentrace N-acetylaspartátu, cholinu, kreatinu, myo-inositolu, laktátu a lipidů v jednotkách mmol/l. Jelikož se velmi často vyjadřuje látkové množství v odborné literatuře věnující se MR spektroskopii jako mM, přidržela jsem se v další textu této zažité jednotky.

Z naměřených hodnot jsem pro každý metabolit zvlášť vypočítala medián a uvedla zaokrouhlení na 2 desetinná místa spolu s minimální a maximální hodnotou. V medicíně jsou za “normální” (fyziologické) hodnoty považovány hodnoty, které se vyskytují u 95 % populace. S využitím softwaru Microsoft Excel jsem vypočetla u každé koncentrace metabolitu a přístroje 2.5 a 97.5 percentil, jejichž hodnoty definují nejnižší a nejvyšší hodnotu koncentrace daného metabolitu, kterou lze ještě považovat za normální, fyziologickou (95 % hodnot u zdravých jedinců spadá do tohoto rozmezí).

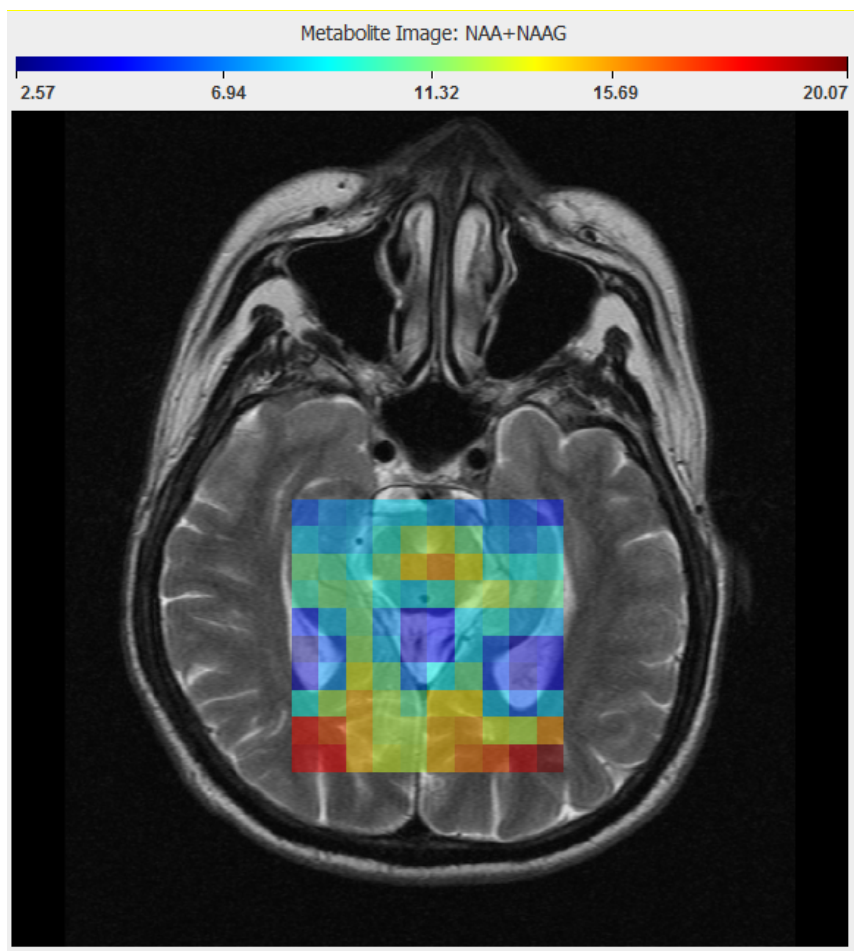
K ověření hypotézy, že jsou naměřené hodnoty koncentrací jednotlivých metabolitů na přístroji Siemens MAGNETOM Symphony 1.5 T a přístroji GE Discovery MR750 3.0T srovnatelné, jsem využila statistický neparametrický Mann-Whitneyův U test (<http://www.socscistatistics.com/tests/mannwhitney/>). Stejným testem jsem pak ověřila statisticky významný rozdíl u nejčastěji uváděných metabolických poměrů, tedy poměrů NAA/Cr, Cho/Cr, Cho/NAA a Lip+Lac/Cr u obou MR přístrojů. Hladinu statistické významnosti jsem u obou testovaných hypotéz stanovila jako $p < 0,05$.

4. Výsledky

Vyšetření mozku MR spektroskopií bylo provedeno celkem u 20 zdravých jedinců. Prvních 10 vyšetření bylo provedeno na přístroji Siemens MAGNETOM Symphony 1.5 T (skupina 1), zatímco zbylých 10 vyšetření bylo provedeno na přístroji GE Discovery MR750 3.0 T (skupina 2). Ukázkou výsledné spektroskopické mapy pro N-acetylaspartát, cholin, kreatin a myo-inositol zobrazuje Obrázek 8. Ukázkou spektroskopické mapy pro N-acetylaspartát, kde koncentrace vyjadřuje barva na barevné stupnici Obrázek 9. Hodnoty koncentrací N-acetylaspartátu, cholinu, kreatinu, myo-inositolu, laktátu a lipidů u skupiny 1 jsou uvedeny v Tabulka 1. Hodnoty sledovaných metabolitů u skupiny 2 prezentuje Tabulka 2. Tabulky s jednotlivými naměřenými hodnotami koncentrací zvolených metabolitů od obou přístrojů naleznete v příloze (Tabulka 5, Tabulka 6).



Obrázek 8. Ukázkou vyhodnocení výsledků MR spektroskopie pomocí softwaru jSIPRO



Obrázek 9. Ukázka spektroskopické mapy zobrazující rozložení N-acetylaspartátu ve vyšetřované oblasti

Tabulka 1. Výsledky analýzy absolutních koncentrací sledovaných hodnot u skupiny 1 (Siemens MAGNETOM Symphony 1.5 T)

	tNAA [mM]	tCr [mM]	tCho [mM]	mIn [mM]	Lac [mM]	Lip [mM]
Medián	12,78	7,22	2,36	8,77	0,00	0,00
Min	4,90	3,24	1,06	0,00	0,00	0,00
Max	20,14	10,33	4,71	23,08	3,76	20,05
percentil 2,5	6,10	3,96	1,17	0,00	0,00	0,00
percentil 97,5	18,39	10,04	4,22	20,87	2,91	13,20

Tabulka 2. Výsledek analýzy absolutních koncentrací sledovaných metabolitů u skupiny 2 (GE Discovery MR750 3.0 T)

	tNAA [mM]	tCr [mM]	tCho [mM]	mIn [mM]	Lac [mM]	Lip [mM]
Medián	9,73	6,26	2,11	3,49	1,19	2,07
Min	1,34	0,63	0,23	0,00	0,00	0,00
Max	36,70	27,70	10,80	16,50	7,87	19,90
percentil 2,5	1,48	0,96	0,37	0,00	0,00	0,00
percentil 97,5	34,38	24,12	9,98	14,40	6,98	15,90

Na základě naměřených hodnot byl vypočten medián koncentrace jednotlivých sledovaných metabolitů. Medián koncentrace N-acetylaspartátu byl 12,78 mM (min-max; 4,90-20,14) u skupiny 1 (Tabulka 1) a 9,73 mM (min-max; 1,34-36,70) u skupiny 2 (Tabulka 2). U skupiny 1 byl stanoven normální (fyziologický) rozsah hodnot koncentrace tNAA od 6,10 mM do 18,39 mM (2,5-97,5 percentil; Tabulka 1). U skupiny 2 bylo určeno fyziologické rozmezí hodnot koncentrace tNAA od 1,48 mM do 34,38 mM (2,5-97,5 percentil). I přesto, že nejsou mediánové hodnoty zcela totožné, nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi oběma skupinami vyšetřených jedinců ($p = 0,010$).

U kreatinu byl vypočten medián koncentrace 7,22 mM (min-max; 3,24-10,33) u skupiny 1 (Tabulka 1) a 6,26 mM (min-max; 0,63-27,70) u skupiny 2 (Tabulka 2). Normální, tedy fyziologický, rozsah hodnot koncentrace tCr jsem dle percentilové distribuce u skupiny 1 (Tabulka 1) stanovila od 3,96 mM do 10,04 mM (2,5-97,5 percentil). U skupiny 2 byl normální rozsah hodnot od 0,96 mM do 24,12 mM (2,5-97,5 percentil; Tabulce 2). U koncentrace kreatinu výsledek statistické analýzy neprokázal shodu mezi skupinou 1 a 2, a proto lze hodnoty koncentrace mezi oběma skupinami vyšetřených jedinců uvést jako významně rozdílné ($p = 0,303$).

Medián koncentrace u cholinu jsem stanovila 2,36 mM (min-max; 1,06-4,71) u skupiny 1 (Tabulka 1), u skupiny 2 pak 2,11 mM (min-max; 0,23-10,80; Tabulka 2). U skupiny 1 jsem stanovila normální (fyziologický) rozsah hodnot koncentrace tCho v hodnotách od 1,17 mM do 4,22 mM (2,5-97,5 percentil; Tabulka 1). U skupiny 2 byl rozsah normálních hodnot koncentrace tCho od 0,37 mM do 9,98 mM (2,5-97,5 percentil;

Tabulka 2). Stejně jako u tCr byl u koncentrace tCho mezi oběma skupinami vyšetřených zjištěn statisticky významný rozdíl ($p = 0,897$).

Na základě získaných hodnot koncentrace mio-inositolu byl u skupiny 1 stanoven medián koncentrace 8,77 mM (min-max; 0,00-23,08; Tabulka 1), u skupiny 2 pak 3,49 mM (min-max; 0,00-16,50; Tabulka 2). U skupiny 1 byl vytyčen rozsah hodnot běžný u zdravé populace lidských jedinců v hodnotách od 0,00 mM do 20,87 mM (2,5-97,5 percentil, Tabulka 1), u skupiny 2 potom od 0,00 mM do 14,40 mM (2,5-97,5 percentil; Tabulka 2). I přesto, že se soubory naměřených hodnot mezi oběma skupinami z větší části překrývají, byl analýzou zjištěn rozdíl na úrovni statistické významnosti ($p = 0,084$).

Medián koncentrace laktátu byl 0,00 mM (min-max; 0,00-3,76 u vyšetřené skupiny 1 (Tabulka 1) a 1,19 mM (min-max; 0,00-7,87) u skupiny 2 (Tabulka 2). Rozsah fyziologických hodnot koncentrace Lac byl stanoven od 0,00 mM do 2,91 mM (2,5-97,5 percentil) pro skupinu 1 (Tabulka 1). U skupiny 2 byly normální hodnoty koncentrace Lac stanoveny v rozsahu od 0,00 mM do 6,98 mM (2,5-97,5 percentil; Tabulka 2). Vzhledem k převaze nulových hodnot, nebylo možné přesné statistické porovnání obou skupin pomocí Mann-Whitney U testu.

V případě lipidů byl medián koncentrace stanoven jako 0,00 mM (min-max; 0,00-20,05) u skupiny 1 (Tabulka 1) a 2,07 mM (min-max; 0,00-19,90) u skupiny 2 (Tabulka 2). Fyziologický rozsah hodnot koncentrace Lip u skupiny 1 odpovídal hodnotám od 0,00 mM do 13,20 mM (2,5-97,5 percentil; Tabulka 1). U druhé skupiny byl rozsah fyziologických hodnot určen od 0,00 mM do 15,90 mM (2,5-97,5 percentil; Tabulka 2). Koncentrace lipidů nevykazovala mezi oběma skupinami statisticky významný rozdíl ($p = 0,0002$). Stanovení koncentrace lipidů tak nebyla, stejně jako u NAA, ovlivněna typem použitého MR přístroje.

Relativní hodnoty koncentrací metabolických poměrů, konkrétně tNAA/tCr, tCho/tCr, tCho/tNAA a Lip+Lac/tCr u skupiny 1 jsou uvedeny v Tabulka 3. Hodnoty sledovaných metabolických poměrů u skupiny 2 prezentuje Tabulka 4. Tabulky s jednotlivými naměřenými hodnotami koncentrací zvolených metabolických poměrů od obou přístrojů naleznete v příloze (Tabulka 7, Tabulka 8).

Tabulka 3. Výsledky analýzy relativních koncentrací sledovaných metabolitů u skupiny 1 (Siemens MAGNETOM Symphony 1.5 T)

	tNAA/tCr	tCho/tCr	tCho/tNAA	Lip+Lac/tCr
Medián	1,72	0,32	0,18	0,24
Min	0,55	0,15	0,07	0,00
Max	3,46	1,19	0,74	5,57
percentil 2,5	1,05	0,19	0,09	0,00
percentil 97,5	3,08	0,66	0,41	4,76

Tabulka 4. Výsledky analýzy relativních koncentrací sledovaných metabolitů u skupiny 2 (GE Discovery MR750 3.0 T)

	tNAA/tCr	tCho/tCr	tCho/tNAA	Lip+Lac/tCr
Medián	1,56	0,36	0,24	120,53
Min	0,77	0,14	0,06	0,00
Max	2,99	0,82	0,69	787,51
percentil 2,5	0,84	0,17	0,10	0,00
percentil 97,5	2,73	0,76	0,61	696,53

Výpočet mediánu u relativní hodnoty koncentrace N-acetylaspartátu vztažném ke kreatinu byl 1,72 (min-max; 0,55-3,46) u skupiny 1 (Tabulka 1) a 1,56 (min-max; 0,77-2,99) u skupiny 2 (Tabulka 2). Na základě percentilového rozložení byl stanoven fyziologický rozsah hodnot koncentrace tNAA/tCr u skupiny 1 od 1,05 do 3,08 (2,5-97,5 percentil; Tabulka 1), u skupiny 2 od 0,84 do 2,73 (2,5-97,5 percentil; Tabulka 2). Na rozdíl od absolutní koncentrace N-acetylaspartátu, která nevykazovala mezi oběma sledovanými skupinami významné rozdíly, výsledek statistické analýzy prokázal

u relativní hodnoty N-acetylaspartátu vztažené ku kreatinu významný rozdíl mezi skupinou 1 a 2 ($p = 0,689$).

U podílu cholinu vztaženého ke kreatinu měl výsledek mediánu u skupiny 1 hodnotu 0,32 (min-max; 0,15-1,19; Tabulka 1). Pro skupinu 2 byla hodnota mediánu určena jako 0,36 (min-max; 0,14-0,82; Tabulka 2). Běžný rozsah hodnot koncentrace u zdravé populace byl pro skupinu 1 vytyčen v rozmezí hodnot od 0,19 do 0,66 (2,5-97,5 percentil; Tabulka 1). U skupiny 2 byly stanoveny normální hodnoty od 0,17 do 0,76 (2,5-97,5 percentil; Tabulka 2). Stejně jako u absolutních koncentrací cholinu a kreatinu, i v případě analýzy poměru tCho/tCr Mann-Whitneyho U testem byl prokázán významný rozdíl mezi hodnotami ve skupinách 1 a 2 ($p = 0,522$)

Podle naměřených hodnot u skupiny 1 byl výsledek výpočtu mediánu cholinu vztaženého k N-acetylaspartátu 0,18 (min-max; 0,07-0,74; Tabulka 1). Pro skupinu 2 byl pak naměřen medián poměru tCho/tNAA 0,24 (min-max; 0,06-0,69; Tabulka 2). U skupiny 1 byl stanoven normální (fyziologický) rozsah hodnot koncentrace v rozmezí od 0,09 do 0,41 (2,5-97,5 percentil; Tabulka 1), u skupiny 2 pak čítal rozsah 0,10 do 0,61 (2,5-97,5 percentil; Tabulka 2). Výsledek relativní hodnoty cholinu vztaženého na N-acetylaspartát opět neprokázal shodu mezi skupinou 1 a 2, a proto lze hodnoty v těchto skupinách uvést jako významně rozdílné ($p = 0,276$)

Na základě naměřených hodnot u skupiny 1 byl u podílu lipidů s laktátem vztažených ke kreatinu vypočten medián 0,24 (min-max; 0,00-5,57; Tabulka 1). Pro skupinu 2 byl výsledný medián 120,53 (min-max; 0,00-787,51; Tabulka 2). Rozsah normálních hodnot koncentrace lipidů s laktátem vztažených ke kreatinu byl stanoven od 0,00 do 4,76 (2,5-97,5 percentil) v pro skupinu 1 (Tabulka 1). U skupiny 2 byl určen rozsah fyziologických hodnot koncentrace v rozsahu od 0,00 do 696,53 (2,5-97,5 percentil; Tabulka 2). I když výsledek statistické analýzy nelze použít pro častou hodnotu 0 mM ve skupině 1, jsou oba soubory hodnot zjevně velmi rozdílné.

5. Diskuse

Magnetická rezonanční spektroskopie je neinvazivní diagnostické zobrazovací vyšetření, díky němuž můžeme měřit hodnoty některých látek v lidském těle. Dominantní postavení zaujímá v současných in vivo MRS izotop vodíku ^1H , který je přítomen ve všech biologicky významných molekulách a který, díky svému prakticky 100% výskytu, poskytuje největší NMR signál. Vzhledem ke komplikovanosti mozku a nemožnosti za běžných okolností použít vzorek mozkové tkáně pro laboratorní vyšetření, získala metoda MR spektroskopie nezastupitelnou roli při diagnostice poruch nervového systému. I přes své nepochybné výhody, představuje MR spektroskopie stále metodu, která lze využít pouze na specializovaných centrech. Tento fakt je daný dostupností specializovaného softwarového a hardwarového vybavení MR přístroje. Samotný signál, detekovaný MR přístrojem v průběhu vyšetření, je velmi citlivý na pohyb a přítomnost tkání jako je například kost. Zkušenosti s touto vyšetřovací metodou tak hrají důležitou roli při kvalitě výsledků a použití v klinické praxi.

Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně má dlouholeté zkušenosti s metodou MR spektroskopie, kterou v rámci neurochirurgické kliniky využívá s výhodou při diagnostice a stanovení léčebné strategie u nádorů mozku. V mozku je obsaženo velké množství metabolitů, z nichž však jen málo lze úspěšně změřit. Pokud se zaměříme na problematiku nádorů mozku, patří mezi základní metabolity detekovatelné MR spektroskopii N-acetylaspartát (NAA), cholin (Cho), kreatin (Cr), myo-inositol (mIn), laktát (Lac) a lipidy (Lip). Mým úkolem bylo vyhodnotit koncentrace těchto nejčastěji sledovaných mozkových metabolitů a stanovit jejich fyziologické rozmezí běžné u zdravých lidských jedinců jako východisko pro vyšetření pacientů s onemocněním mozku. Vzhledem k faktu, že má Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně k dispozici dva MR přístroje (Siemens MAGNETOM Symphony 1.5 T; GE Discovery MR750 3.0 T) umožňující spektroskopické vyšetření, bylo mým dalším úkolem porovnat výsledky mých měření mezi oběma přístroji a stanovit, zda jsou absolutní nebo relativní koncentrace sledovaných metabolitů získané oběma přístroji srovnatelné.

Při hodnocení nejčastější nebo typické hodnoty koncentrací sledovaných metabolitů jsem vyšla ze zjištění, že průměrná a mediánová hodnota v dané skupině se významně lišily. Naměřené hodnoty koncentrací u jednotlivých metabolitů a přístrojů tak nesplňovaly normální neboli Gaussovo rozdělení. Proto jsem se rozhodla použít pro vyjádření typické hodnoty koncentrace hodnotu mediánu a rozdíl mezi skupinami testovat neparametrickým Mann-Whitney U testem. Pro stanovení referenčního rozmezí hodnot, tedy normálního nebo také fyziologického rozmezí hodnot pro zdravou populaci lidských jedinců, jsem vyšla z pravidla 95%. To znamená, že jako fyziologické hodnoty se berou ty v rozmezí 2,5 percentilu až 97,5 percentilu.

Z výsledků mého pozorování vyplývá, že nejčastější hodnoty koncentrace sledovaných metabolitů u skupiny 1 jsou následující: u tNNA 12,78 mM; u tCr 7,22 mM; u tCho 2,36 mM; u mIn 8,77 mM a u Lac 0,00 mM. U skupiny 2 jsou hodnoty stanoveny takto: tNNA 9,73 mM; tCr 6,26 mM; tCho 2,11 mM; u mIn 3,49 mM a u Lac 1,19 mM. V případě nejčastěji používaných metabolických poměrů jsem pak vypočetla jako mediánovou hodnotu koncentrace u skupiny 1 číslo 1,72 u poměru tNAA/tCr; 0,32 u poměru tCho/tCr; 0,18 u poměru tCho/tana a 0,24 u poměru Lip+Lac/tCr. U skupiny 2 jsou mediány koncentrací následující: u poměru tNAA/tCr 1,56; u poměru tCho/tCr 0,36; u poměru tCho/tana 0,24 a u poměru Lip+Lac/tCr 120,53. I když není v odborné literatuře mnoho prací věnující se standardizaci hodnot měřených MR spektroskopii, snažila jsem se své výsledky srovnat s dostupnými informacemi. Safriel s kolektivem ve své práci z roku 2005 zjišťovali referenční hodnoty MR spektroskopie (Safriel et al., 2005). Použili přitom odlišné nastavení MR přístroje a jejich výsledky lze tak jen omezeně porovnat s těmi mými. I přesto lze konstatovat, že jsem dosáhla obdobných hodnot pro metabolický poměr tNAA/tCr. Při srovnání hodnot poměru tCho/tCr je můj rozsah hodnot nižší. Naše nejvyšší referenční hodnota dosáhla úrovně 0,66 pro 1.5 T MR přístroj a hodnoty 0,76 pro 3 T MR přístroj, kdežto Safriel našel hodnoty poměru 1,914. Kromě významných rozdílů v nastavení MR přístroje je nutné také poznamenat, že tato zvýšená hodnota odpovídala oblasti mozkového kmene, což nebyla oblast, která byla cílem mé práce. Novější práce z roku 2010 pak prezentuje srovnatelné hodnoty námi sledovaných metabolitů, což potvrzuje nepřítomnost zásadní chyby v měření u mého souboru měření (Minani et al., 2010).

Možnost získat výsledky MR spektroskopických vyšetření ze dvou MR přístrojů o různé síle magnetického pole mi dala příležitost porovnat, zda jsou výsledky zjištěné 1.5 T MR přístrojem firmy Siemens srovnatelné s výsledky měření 3.0 T MR přístrojem firmy GE. Na základě analýzy získaných dat, jsme dospěla k závěru, že kromě absolutní koncentrace tNAA a Lip není u výsledků z obou přístrojů shoda. Tato skutečnost může být vysvětlena funkcí jednotlivých metabolitů v mozku. Jelikož je tNAA marker neuronů, a tedy hlavní metabolit mozku, dalo se očekávat, že oba přístroje vyhodnotí jeho koncentraci shodně. Na druhou stranu se u ostatních metabolitů jedná spíše o látky, které se uplatňují v případě onemocnění, a tak může být u zdravých jedinců jejich variabilita vyšší. Další možností rozdílů mezi oběma přístroji je složité matematické zpracování charakteristické pro každý přístroj (každá firma má trochu jiný přístup ke zpracování dat MR přístroje). Dále je nutné si uvědomit, že vyšetření neprobíhá za zcela ideálních podmínek, protože už i velmi malé pohyby hlavy při dýchání mohou znamenat nepřesnost v měření. Rozdíly mezi oběma přístroji tak mohou být způsobené i odlišným vytyčením vyšetřované oblasti a pohodlím konkrétního přístroje pro pacienty.

Na rozdíl od absolutních koncentrací, kde jsem očekávala významné rozdíly mezi oběma přístroji, překvapivé výsledky dalo zpracování naměřených hodnot u metabolických poměrů. U všech sledovaných poměrů, tj. tNAA/tCr, tCho/tCr, tCho/tNN i Lip+Lac/tCr jsem nenašla statisticky významnou shodu. Musím tedy konstatovat, že i když se považují metabolické poměry v rámci klinické praxe za výhodnější než absolutní hodnoty koncentrací, neprokázala má studie shodu mezi měřeními u přístroje Siemens MAGNETOM Symphony 1.5 T a přístroje GE Discovery MR750 3.0 T. Jako zdůvodnění těchto výsledků může sloužit text popsáný při hodnocení absolutních hodnot. 3 T MR přístroj je schopný lépe detekovat hraniční hodnoty koncentrace metabolitů, a proto nemusí být naměřené hodnoty, a tedy i jejich poměry zcela totožné. Z mých výsledků tak vyplývá nejen rozdílnost při získávání hodnot koncentrací mezi jednotlivými přístroji, ale také odlišnosti v měření mezi jednotlivými sledovanými metabolity. Čím méně početně zastoupený metabolit, tím může být také vyšší chyba jeho měřené hodnoty, a to především na slabším 1.5 T MR přístroji.

Nutno také zdůraznit, že má moje studie také jisté slabé stránky. Jelikož existuje u lidských mozků jistá míra variability mezi jednotlivými jedinci a v literatuře, že byla prokázána i variabilita hodnot u námi sledovaných metabolitů mezi jednotlivými oblastmi mozku (citace), bylo by v ideálním případě nutné porovnávat hodnoty vyšetření na obou přístrojích vždy u stejného pacienta a ve stejném místě mozku. Takovýto sběr hodnot je ale za běžné situace časově velmi náročný. I s ohledem na časovou zátěž u zdravých dobrovolníků nebylo toto ideální stanovení referenčního rozmezí hodnot možné.

6. Závěr

Lze shrnout, že nejčastější hodnoty neboli mediány koncentrace sledovaných metabolitů a jejich poměry u přístroje Siemens MAGNETOM Symphony 1.5 T, jsou následující: tNNA 12,78 mM; tCr 7,22 mM; tCho 2,36 mM; mIn 8,77 mM; Lac 0,00 mM; tNAA/tCr 1,72; tCho/tCr 0,32; tCho/tNAA 0,18; Lip+Lac/tCr 0,24. U přístroje GE Discovery MR750 3.0 T jsou stanovené hodnoty mediánů koncentrací a jejich poměrů následující: tNNA 9,73 mM; tCr 6,26 mM; tCho 2,11 mM; mIn 3,49 mM; Lac 1,19 mM; tNAA/tCr 1,56; tCho/tCr 0,36; tCho/tana 0,24; Lip+Lac/tCr 120,53. Na základě analýzy získaných dat jsem dospěla k závěru, že kromě absolutní koncentrace tNAA a Lip není u výsledků z obou přístrojů shoda. Z mých výsledků tedy vyplývá nutnost stanovení vlastního referenčního rozmezí pro každý přístroj magnetické resonance umožňující MR spektroskopické vyšetření.

Dalším projektem navazujícím na mou práci by mohlo být ověření mnou zjištěných referenčních rozmezí metabolitů v klinické praxi. Hodnoty zpracované radiologickým technikem jsem sama odečítala z naměřených koncentrací a podrobovala je dalšímu zpracování, v čem bych mohla pokračovat.

7. Literatura

BULIK M., JANČÁLEK R., et al., 2013. Potential of MR spectroscopy for assessment of glioma fading. *Clinical Neurol. Neurosurg...*, 115: 146-153.

DE GRAAF R.A., 2007. In vivo NMR Spectroscopy: Principles and Techniques., Sec.Ed.

GILLARD J. H., WALDMAN A. D., BARKER P.B., 2009. Clinical MR Neuroimaging: Physiological and Functional Techniques., Sec.Ed.

MITANI L., AQUINO D., et al, 2010. Quantitation of normal metabolite concentrations in six brain regions by in vivo ¹H-MR spectroscopy, *J. Med. Physics.*, 35:154-163.

SARFIELD Y., POL-RODRIGUEZ M., et al, 2005. Reference Values for Long Echo Time MR Spectroscopy in Healthy Adults., *J Neuroradiol*, 26:1439-1445.

RYBOLOVÁ B. Magnetická rezonance: <http://www.seminare-skoleni.cz>

8. Přílohy

Tabulka 5. Jednotlivé výsledky analýzy absolutních koncentrací sledovaných metabolitů u skupiny I (Siemens MAGNETOM Symphony 1.5 T)

	tNAA [mM]	tCr [mM]	tCho [mM]	mIn [mM]	Lac [mM]	Lip [mM]
1.	10,31	7,72	3,22	4,25	0,00	0,00
2.	9,77	5,25	3,46	6,77	0,00	0,00
3.	10,77	7,55	3,57	16,12	0,00	0,00
4.	9,57	5,73	2,50	5,62	1,06	4,51
5.	14,73	9,97	2,10	0,00	1,18	0,00
6.	13,52	8,38	3,25	0,00	2,39	0,00
7.	14,81	9,22	3,44	0,00	1,79	0,00
8.	17,10	9,40	2,97	0,00	0,00	0,00
9.	7,99	6,83	3,40	11,91	0,00	0,00
10.	12,05	8,76	4,03	8,13	0,00	0,00
11.	15,33	9,31	4,71	21,95	0,00	8,02
12.	14,16	6,13	2,62	0,00	0,00	9,44
13.	16,30	8,06	2,86	10,02	0,00	2,50
14.	16,56	5,25	2,30	0,00	0,00	11,65
15.	15,80	8,47	1,64	9,08	0,00	0,00
16.	9,92	7,20	3,61	10,34	0,00	0,00
17.	12,53	7,44	3,44	11,36	1,90	1,77
18.	16,20	8,03	2,34	12,51	0,79	0,00
19.	16,20	6,28	2,18	8,76	0,00	8,49
20.	16,26	7,87	2,49	8,04	0,00	5,06
21.	10,44	7,23	2,90	0,00	1,34	0,00
22.	7,82	7,23	2,42	7,62	0,00	3,67
23.	11,16	5,52	1,77	0,00	1,49	0,00
24.	10,60	8,43	3,01	17,18	0,00	3,37
25.	11,66	7,51	1,83	12,96	0,00	0,00
26.	10,79	6,70	2,80	7,69	0,00	0,00
27.	13,10	5,56	2,13	6,77	1,51	0,00
28.	11,28	9,08	2,83	23,08	0,00	0,00
29.	16,07	9,91	1,87	19,46	0,00	11,10
30.	13,41	6,20	2,94	13,48	2,53	8,98
31.	17,67	6,94	1,88	6,56	1,48	0,00

32.	11,58	9,32	2,64	20,02	0,00	0,00
33.	16,30	10,26	1,90	10,71	0,89	4,50
34.	17,18	7,03	1,34	9,74	1,27	0,00
35.	11,75	9,20	2,51	9,55	0,00	2,57
36.	16,17	7,61	1,17	0,00	0,00	0,00
37.	17,44	8,43	2,58	11,03	0,00	0,00
38.	18,24	5,27	2,80	0,00	3,76	9,56
39.	8,27	7,12	3,25	16,72	3,44	2,19
40.	10,66	6,85	2,11	11,62	0,00	1,61
41.	14,15	8,43	2,53	16,49	0,00	0,00
42.	18,19	8,99	2,56	16,10	0,00	2,81
43.	12,13	5,52	2,25	3,20	0,00	1,35
44.	8,69	6,82	1,78	9,91	2,33	20,05
45.	8,87	5,18	1,93	10,19	1,41	0,00
46.	16,43	8,85	2,38	12,48	1,29	0,00
47.	6,05	3,24	1,06	11,50	0,00	6,24
48.	9,56	4,41	1,64	14,01	0,00	0,00
49.	8,34	5,99	1,61	8,06	1,16	0,00
50.	8,92	6,02	2,04	7,02	0,00	0,00
51.	12,29	3,75	4,47	5,55	0,00	0,00
52.	10,50	9,25	3,36	6,12	0,00	0,00
53.	4,90	4,25	2,77	0,00	0,00	1,45
54.	13,71	4,87	4,37	11,07	0,00	0,00
55.	17,47	7,01	1,68	0,00	0,00	0,00
56.	12,89	8,18	2,17	8,46	0,00	0,00
57.	17,47	7,01	1,68	0,00	0,00	0,00
58.	18,53	6,84	1,76	8,55	0,00	1,69
59.	12,13	5,52	2,25	3,20	0,00	1,35
60.	18,19	8,99	2,56	16,10	0,00	2,81
61.	20,14	8,00	2,21	13,20	0,00	0,00
62.	17,41	7,24	2,50	0,00	0,00	0,00
63.	8,87	5,18	1,93	10,19	1,41	0,00
64.	8,93	8,83	3,58	7,49	2,20	2,85
65.	16,38	9,24	2,39	9,09	2,05	13,38
66.	14,36	8,88	2,57	0,00	0,00	0,00
67.	10,90	5,93	2,06	9,62	0,00	3,02
68.	8,17	7,40	2,05	14,21	0,00	0,00

69.	6,96	4,46	1,67	0,00	0,00	0,93
70.	14,42	6,68	2,19	13,07	0,00	4,80
71.	9,72	5,69	1,41	4,79	0,00	0,00
72.	14,55	6,07	2,05	6,23	0,00	0,00
73.	9,72	5,69	1,41	4,79	0,00	0,00
74.	6,15	3,66	1,12	12,61	0,00	6,52
75.	8,60	5,56	2,01	6,53	0,00	0,00
76.	7,43	4,30	1,64	0,00	0,00	0,00
77.	9,41	4,24	1,55	10,54	0,00	0,00
78.	11,63	8,56	1,72	20,96	0,00	7,65
79.	12,67	7,25	1,45	9,14	0,00	0,00
80.	5,47	9,99	4,06	10,54	0,00	9,76
81.	17,00	8,54	2,81	11,17	0,00	0,00
82.	14,60	10,09	2,68	18,21	0,00	0,00
83.	14,15	8,43	2,53	16,49	0,00	0,00
84.	18,99	6,32	2,51	0,54	0,00	0,00
85.	15,76	7,85	2,12	8,26	0,00	1,16
86.	11,98	6,87	2,05	11,26	0,00	0,00
87.	7,39	4,19	1,16	6,22	1,17	14,84
88.	14,80	5,73	1,50	2,84	0,00	13,00
89.	15,93	8,25	2,47	7,94	0,00	6,90
90.	17,34	8,67	2,73	9,29	0,00	1,00
91.	10,85	6,97	2,17	11,92	0,00	0,00
92.	8,60	7,85	2,73	10,33	0,00	0,00
93.	7,37	7,18	2,62	7,64	0,00	1,20
94.	14,53	8,98	2,88	3,36	0,00	1,17
96.	16,65	10,33	2,86	3,28	0,00	1,58
96.	14,06	6,73	1,78	8,78	0,00	2,72
97.	17,48	9,10	2,70	10,98	0,00	0,90
98.	15,01	7,79	1,79	20,77	3,26	12,07
99.	16,18	5,94	1,35	8,31	0,00	0,00
100.	8,20	5,03	1,49	7,00	0,00	11,32

Tabulka 6. Jednotlivé výsledky analýzy absolutních koncentrací sledovaných metabolitů u skupiny 2 (GE Discovery MR750 3.0 T)

	tNAA [mM]	tCr [mM]	tCho [mM]	mIn [mM]	Lac [mM]	Lip [mM]
1.	15,90	8,80	2,51	7,18	1,82	0,00
2.	6,30	4,12	1,57	4,35	0,82	0,00
3.	7,71	4,94	2,32	12,20	1,17	0,00
4.	6,44	7,00	2,11	8,03	3,52	13,10
5.	2,87	3,18	1,14	3,00	1,62	3,80
6.	8,75	7,08	2,13	4,90	0,00	0,00
7.	12,90	10,40	3,46	16,20	0,00	1,80
8.	15,50	13,50	3,99	11,10	0,00	2,81
9.	3,86	4,33	1,26	3,11	0,50	2,54
10.	31,50	16,70	4,56	14,80	3,73	17,10
11.	12,00	5,04	1,99	3,93	0,00	0,00
12.	11,00	5,41	2,36	2,69	0,68	0,00
13.	36,40	26,10	9,59	6,70	7,87	11,80
14.	6,80	5,35	1,82	7,77	1,36	2,39
15.	13,60	8,68	3,16	12,80	1,34	10,50
16.	23,70	11,20	3,54	2,74	2,73	0,00
17.	16,40	6,26	0,90	10,30	6,37	11,60
18.	17,30	8,67	2,77	8,06	0,66	0,00
19.	13,30	6,06	2,67	4,99	0,00	0,00
20.	6,22	4,43	1,57	5,16	0,63	0,00
21.	8,32	4,95	1,81	5,18	0,00	0,00
22.	24,50	8,20	2,42	2,45	3,07	2,28
23.	33,00	26,3	10,30	16,50	2,70	0,00
24.	15,10	6,48	2,23	7,54	0,00	0,00
25.	11,00	6,26	2,34	6,25	0,77	3,60
26.	34,60	27,7	8,10	6,20	0,00	0,00
27.	4,87	3,66	1,67	1,23	2,26	3,49
28.	3,01	2,41	1,74	2,19	0,00	0,41
29.	9,10	4,84	1,92	2,94	1,19	5,04
30.	7,22	3,37	1,18	1,82	0,00	0,00
31.	7,10	5,08	1,38	3,78	1,77	9,97
32.	13,40	6,36	2,10	0,00	0,00	0,00
33.	29,00	21,20	8,70	12,20	0,00	0,00

34.	15,90	7,50	2,94	2,84	0,00	0,00
35.	22,60	20,50	6,15	11,70	4,72	14,20
36.	29,90	15,60	2,74	3,58	3,46	10,90
37.	3,26	1,69	0,40	0,84	0,17	0,00
38.	36,70	13,30	5,16	9,13	0,00	9,62
39.	29,70	15,00	4,08	9,78	0,00	0,00
40.	17,20	9,80	1,75	4,54	0,30	0,00
41.	21,70	13,40	2,61	0,00	3,01	0,00
42.	2,35	2,15	0,53	2,46	5,88	9,42
43.	4,56	5,44	0,91	7,12	2,17	2,19
44.	3,72	2,13	0,44	1,30	1,18	5,15
45.	8,22	6,72	1,23	3,83	0,93	0,00
46.	7,33	4,02	0,91	5,58	2,02	1,77
47.	8,29	6,28	1,07	2,31	0,73	3,06
48.	3,60	2,29	0,59	3,50	0,72	0,00
49.	4,53	2,72	1,29	2,60	7,37	11,30
50.	5,10	4,26	0,68	0,00	1,01	5,28
51.	7,04	4,29	1,15	0,00	5,08	15,90
52.	1,40	0,73	0,35	1,13	0,60	2,23
53.	1,34	0,94	0,46	1,79	0,37	0,97
54.	1,54	0,63	0,23	0,47	1,60	2,84
55.	17,10	14,70	6,01	13,90	4,34	9,11
56.	24,40	12,00	6,45	9,00	6,37	8,97
57.	3,02	1,24	0,52	0,00	0,39	1,21
58.	14,00	10,70	6,77	7,00	5,17	0,00
59.	28,10	21,70	7,82	12,00	6,47	8,00
60.	15,10	8,60	3,90	0,00	0,00	0,55
61.	11,40	11,30	4,24	10,10	1,31	3,12
62.	6,23	5,88	1,85	8,77	0,90	19,90
63.	11,90	8,12	3,70	0,00	1,91	7,26
64.	11,10	7,71	3,04	0,00	1,29	2,08
65.	12,20	6,70	2,99	0,00	5,10	9,12
66.	2,76	1,01	0,50	0,64	0,00	1,28
67.	34,10	13,20	10,80	12,90	4,72	10,20
68.	11,50	8,68	2,88	7,66	0,00	2,59
69.	2,41	1,78	0,53	1,50	0,00	0,00
70.	9,73	5,84	2,45	5,68	0,89	4,92

71.	1,42	0,98	0,24	0,36	0,21	0,89
72.	20,50	12,30	4,58	0,00	6,50	15,60
73.	17,90	6,92	2,60	0,00	5,05	12,00
74.	18,10	21,70	7,82	12,00	6,46	2,81
75.	15,10	8,59	3,90	0,00	0,00	0,00
76.	2,75	1,01	0,79	0,64	0,00	0,00
77.	24,10	13,20	10,80	2,90	4,71	0,00
78.	11,90	8,12	3,70	0,00	1,90	7,26
79.	11,10	7,71	3,04	0,00	1,29	2,07
80.	2,40	1,77	0,53	1,49	0,00	0,06
81.	9,73	5,83	2,45	5,68	0,89	4,91
82.	20,50	12,30	4,57	0,00	6,50	3,83
83.	17,10	14,70	6,00	13,90	4,33	1,26
84.	11,30	13,30	7,80	0,00	0,28	1,70
85.	18,50	7,38	2,77	2,11	1,97	2,11
86.	14,90	13,30	8,58	10,60	0,00	1,02
87.	4,55	5,44	0,91	7,12	2,17	2,19
88.	3,19	3,17	0,91	2,85	1,26	3,54
89.	2,33	3,02	1,60	2,45	3,09	6,49
90.	2,72	3,32	1,71	0,00	5,32	4,88
91.	8,22	6,71	1,26	3,83	0,93	0,00
92.	7,33	4,02	0,90	5,57	2,01	1,77
93.	4,32	2,77	1,02	4,94	1,98	1,29
94.	2,72	1,96	1,04	3,03	0,00	2,38
96.	6,03	4,03	0,88	3,36	0,22	0,00
96.	3,59	2,29	0,58	3,49	0,72	0,00
97.	4,52	2,72	1,28	2,60	7,37	1,30
98.	3,20	2,75	1,65	1,63	1,80	1,20
99.	7,04	4,28	1,15	0,13	5,07	15,90
100.	5,00	3,78	1,23	4,49	0,00	2,02

Tabulka 7. Jednotlivé výsledky analýzy relativních koncentrací sledovaných metabolitů u skupiny I (Siemens MAGNETOM Symphony 1.5 T)

	tNAA/tCr	tCho/tCr	tCho/tNAA	Lip+Lac/tCr
1.	1,34	0,42	0,31	0,00
2.	1,86	0,66	0,35	0,00
3.	1,43	0,47	0,33	0,00
4.	1,67	0,44	0,26	1,85
5.	1,48	0,21	0,14	1,18
6.	1,61	0,39	0,24	2,39
7.	1,61	0,37	0,23	1,79
8.	1,82	0,32	0,17	0,00
9.	1,17	0,50	0,43	0,00
10.	1,38	0,46	0,33	0,00
11.	1,65	0,51	0,31	0,86
12.	2,31	0,43	0,19	1,54
13.	2,02	0,35	0,18	0,31
14.	3,15	0,44	0,14	2,22
15.	1,86	0,19	0,10	0,00
16.	1,38	0,50	0,36	0,00
17.	1,68	0,46	0,27	2,13
18.	2,02	0,29	0,14	0,79
19.	2,58	0,35	0,13	1,35
20.	2,07	0,32	0,15	0,64
21.	1,44	0,40	0,28	1,34
22.	1,08	0,33	0,31	0,51
23.	2,02	0,32	0,16	1,49
24.	1,26	0,36	0,28	0,40
25.	1,55	0,24	0,16	0,00
26.	1,61	0,42	0,26	0,00
27.	2,36	0,38	0,16	1,51
28.	1,24	0,31	0,25	0,00
29.	1,62	0,19	0,12	1,12
30.	2,16	0,47	0,22	3,98
31.	2,55	0,27	0,11	1,48
32.	1,24	0,28	0,23	0,00
33.	1,59	0,19	0,12	1,33
34.	2,44	0,19	0,08	1,27

35.	1,28	0,27	0,21	0,28
36.	2,13	0,15	0,07	0,00
37.	2,07	0,31	0,15	0,00
38.	3,46	0,53	0,15	5,57
39.	1,16	0,46	0,39	3,74
40.	1,56	0,31	0,20	0,23
41.	1,68	0,30	0,18	0,00
42.	2,02	0,29	0,14	0,31
43.	2,20	0,41	0,19	0,24
44.	1,28	0,26	0,20	5,27
45.	1,71	0,37	0,22	1,41
46.	1,86	0,27	0,14	1,29
47.	1,87	0,33	0,18	1,93
48.	2,17	0,37	0,17	0,00
49.	1,39	0,27	0,19	1,16
50.	1,48	0,34	0,23	0,00
51.	3,28	1,19	0,36	0,00
52.	1,14	0,36	0,32	0,00
53.	1,15	0,65	0,57	0,34
54.	2,82	0,90	0,32	0,00
55.	2,49	0,24	0,10	0,00
56.	1,58	0,27	0,17	0,00
57.	2,49	0,24	0,10	0,00
58.	2,71	0,26	0,10	0,25
59.	2,20	0,41	0,19	0,24
60.	2,02	0,29	0,14	0,31
61.	2,52	0,28	0,11	0,00
62.	2,41	0,35	0,14	0,00
63.	1,71	0,37	0,22	1,41
64.	1,01	0,41	0,40	2,52
65.	1,77	0,26	0,15	3,50
66.	1,62	0,29	0,18	0,00
67.	1,84	0,35	0,19	0,51
68.	1,10	0,28	0,25	0,00
69.	1,56	0,37	0,24	0,21
70.	2,16	0,33	0,15	0,72
71.	1,71	0,25	0,14	0,00

72.	2,40	0,34	0,14	0,00
73.	1,71	0,25	0,14	0,00
74.	1,68	0,31	0,18	1,78
75.	1,55	0,36	0,23	0,00
76.	1,73	0,38	0,22	0,00
77.	2,22	0,37	0,16	0,00
78.	1,36	0,20	0,15	0,89
79.	1,75	0,20	0,11	0,00
80.	0,55	0,41	0,74	0,98
81.	1,99	0,33	0,17	0,00
82.	1,45	0,27	0,18	0,00
83.	1,68	0,30	0,18	0,00
84.	3,00	0,40	0,13	0,00
85.	2,01	0,27	0,13	0,15
86.	1,74	0,30	0,17	0,00
87.	1,77	0,28	0,16	4,71
88.	2,58	0,26	0,10	2,27
89.	1,93	0,30	0,16	0,84
90.	2,00	0,32	0,16	0,11
91.	1,56	0,31	0,20	0,00
92.	1,10	0,35	0,32	0,00
93.	1,03	0,36	0,35	0,17
94.	1,62	0,32	0,20	0,13
96.	1,61	0,28	0,17	0,15
96.	2,09	0,26	0,13	0,40
97.	1,92	0,30	0,15	0,10
98.	1,93	0,23	0,12	4,81
99.	2,72	0,23	0,08	0,00
100.	1,63	0,30	0,18	2,25

Tabulka 8. Jednotlivé výsledky analýzy relativních koncentrací sledovaných metabolitů u skupiny 2 (GE Discovery MR750 3.0 T)

	tNAA/tCr	tCho/tCr	tCho/tNAA	Lip+Lac/tCr
1.	1,81	0,28	0,16	181,52
2.	1,53	0,38	0,25	82,43
3.	1,56	0,47	0,30	116,72
4.	0,92	0,30	0,33	353,77
5.	0,90	0,36	0,40	163,00
6.	1,24	0,30	0,24	0,00
7.	1,24	0,33	0,27	0,17
8.	1,15	0,30	0,26	0,21
9.	0,89	0,29	0,33	50,48
10.	1,89	0,27	0,14	373,97
11.	2,38	0,40	0,17	0,00
12.	2,03	0,44	0,21	67,67
13.	1,39	0,37	0,26	787,51
14.	1,27	0,34	0,27	136,09
15.	1,57	0,36	0,23	134,82
16.	2,12	0,32	0,15	272,93
17.	2,62	0,14	0,06	639,04
18.	2,00	0,32	0,16	65,86
19.	2,20	0,44	0,20	0,00
20.	1,41	0,35	0,25	63,18
21.	1,68	0,37	0,22	0,00
22.	2,99	0,30	0,10	307,06
23.	1,25	0,39	0,31	269,69
24.	2,33	0,34	0,15	0,00
25.	1,76	0,37	0,21	77,47
26.	1,25	0,29	0,23	0,00
27.	1,33	0,46	0,34	226,67
28.	1,25	0,72	0,58	0,17
29.	1,88	0,40	0,21	120,25
30.	2,14	0,35	0,16	0,00
31.	1,40	0,27	0,19	178,98
32.	2,11	0,33	0,16	0,00

33.	1,37	0,41	0,30	0,00
34.	2,12	0,39	0,18	0,00
35.	1,10	0,30	0,27	472,81
36.	1,92	0,18	0,09	346,96
37.	1,93	0,24	0,12	16,85
38.	2,76	0,39	0,14	0,72
39.	1,98	0,27	0,14	0,00
40.	1,75	0,18	0,10	30,32
41.	1,62	0,19	0,12	300,90
42.	1,09	0,25	0,23	592,73
43.	0,84	0,17	0,20	217,64
44.	1,75	0,21	0,12	120,81
45.	1,22	0,18	0,15	93,34
46.	1,82	0,23	0,12	202,07
47.	1,32	0,17	0,13	73,68
48.	1,57	0,26	0,16	72,34
49.	1,66	0,47	0,28	741,24
50.	1,20	0,16	0,13	102,61
51.	1,64	0,27	0,16	511,46
52.	1,91	0,48	0,25	62,67
53.	1,43	0,49	0,34	38,09
54.	2,46	0,36	0,15	164,39
55.	1,16	0,41	0,35	434,53
56.	2,03	0,54	0,26	637,41
57.	2,43	0,42	0,17	40,36
58.	1,31	0,63	0,48	517,21
59.	1,29	0,36	0,28	646,99
60.	1,76	0,45	0,26	0,06
61.	1,01	0,38	0,37	131,07
62.	1,06	0,31	0,30	93,38
63.	1,47	0,46	0,31	191,53
64.	1,44	0,39	0,27	129,74
65.	1,82	0,45	0,25	511,56
66.	2,73	0,49	0,18	1,27
67.	2,58	0,82	0,32	472,75
68.	1,32	0,33	0,25	0,30
69.	1,35	0,30	0,22	0,00

70.	1,67	0,42	0,25	90,31
71.	1,44	0,24	0,17	22,17
72.	1,67	0,37	0,22	651,27
73.	2,58	0,38	0,15	506,96
74.	0,83	0,36	0,43	646,13
75.	1,76	0,45	0,26	0,00
76.	2,72	0,78	0,29	0,00
77.	1,83	0,82	0,45	471,00
78.	1,47	0,46	0,31	190,89
79.	1,44	0,39	0,27	129,27
80.	1,36	0,30	0,22	0,03
81.	1,67	0,42	0,25	89,84
82.	1,67	0,37	0,22	650,31
83.	1,16	0,41	0,35	433,09
84.	0,85	0,59	0,69	28,13
85.	2,51	0,38	0,15	197,29
86.	1,12	0,65	0,58	0,08
87.	0,84	0,17	0,20	217,40
88.	1,01	0,29	0,29	127,12
89.	0,77	0,53	0,69	311,15
90.	0,82	0,52	0,63	533,47
91.	1,23	0,19	0,15	93,00
92.	1,82	0,22	0,12	201,44
93.	1,56	0,37	0,24	198,47
94.	1,39	0,53	0,38	1,21
96.	1,50	0,22	0,15	22,00
96.	1,57	0,25	0,16	72,00
97.	1,66	0,47	0,28	737,48
98.	1,16	0,60	0,52	180,44
99.	1,64	0,27	0,16	510,71
100.	1,32	0,33	0,25	0,53